Diuretics

·Diuretics： 增加尿量

·Natriuretic： 增加腎對鈉的 excretion

→ 因為 Natriuretics 都會增加 water excretion

∴通常叫做利尿劑 diuretics

但 osmotic diuretics are diuretics that are not directey natriuretic.

一、 Carbonic Anhydrase Inhibitors (Acetazolamide Diamox)

1. 藥理作用

·Carbonic Anhyduase 存在腎元 (nephron) 的許多部位。

· 在近端腎小管反應式：

$$H_2O+CO_2 \underset{(2)}{\overset{(1)}{\rightleftarrows}} H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$$

∴Carbonic Anhydrase Inhibtor :

會抑制 HCO_3^- 再吸收，及阻斷 NaHCO3 再吸收→ diuresis

· 臨床很少使用

2.Clinical Indications:

A.Gaucoma :

Carbonic Anhudrase Inhibitor 會減少眼房液形成→眼內壓下降↓

B. 尿液鹼化作用 urinary Alkalinization :

·uric acid , cystine ，及其他弱酸性尿液中很容易被吸收。

·carbonic anhydrase inhibitor 可增加尿液中 Ph

→∴可以排泄 cystine (in cystinuria) 及其他弱酸。

C. 代謝性鹼中毒 Metabolic Alkalosis

·Metabolic alkalosis 是由於 total body K^+↓，血管內 volume ↓ , mineralocorticoid level↑

· 當病人過度使用其他利尿劑而引起心臟衰竭而造成 metabolic alkalosis 時，可使用 acetazolamide 治療之 .

· 另 a cetazloamide 也被用於改善發生於 resoiratory acidosis 之 metabolic aekalosis

D. A cute mountain sickness

· 高山症 : 快速爬山至 3000 公尺 .

→weadness , dizziness , insomnia , headache , 及 nausea .

→嚴重者快速進展為 pulmonary or cerbral edema.

→威脅生命

·acetazloamide → 降低 cerebrospinal fluid 形成↓

→ 降低 cerebrospinal fluid and brain PH↓

∴增加換氣及減少高山症狀

E. Other uses

·carbonic anhydrase inhibitor

→可用於 epilepsy , 及低血鉀週期性麻痺 nypokalemic periodic paralysis 治療 之補助劑

→因會增加 urinary phosphate 排泄

∴也可用於 severe hyperphosphatemia 治療之補助劑

3.Toxicity :

A.Hyperchloremic metabolic acidosis

→因慢性 body HCO_3^-↓→acidosis

B.Renal Stones

→因　bicarbonaturic response

→phosphaturia and hyoercalciria

→當長期使用 carbonic anhydrase inhibitor

→可溶性 factor (citrate) 的排除即降低

→在鹼性 PH 情況下，鈣鹽即不溶解

→形成鈣鹽結石

C. Renal potassium wasting

→因在某尿管出現 HCO_3^- 部分被再吸收

→引起管腔內負電為增加 (lumen-negative electrical potential) ↑

→造成 Na^+↑, 而 k^+ 流失

4.Contraindications :

- 因 carbonic anhsdrase inhibitor
  - →會造成尿液鹼化
  - →降低 NH_4^+ 排泄↓
  - →快速轉換成 NH3 被再吸收
  - ∴會使肝硬化病人
  - →引起　hyper am monemia and hepatic encephalopathy.

二、 Loop Diuretics : (Furosemide , Lasix)

1. 藥理作用

·Loop Diuretics 是選擇性抑制 Nacl 在 Loop of Henle 原上升枝 (thick ascending limb TAL) 之再吸收。

· 不會發生 acidosis

· 最有效利尿劑 (high ceiling diuretics)

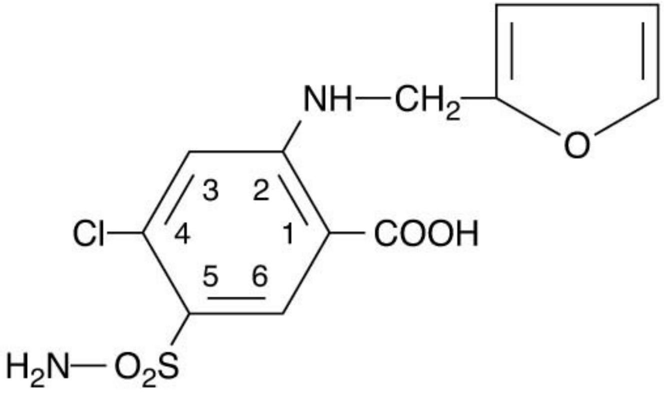
·organic mercurial diuretics 也是抑制 TAL 對 Nacl 之再吸收，但有毒臨床已不用。

· 本類藥品口服吸收快。

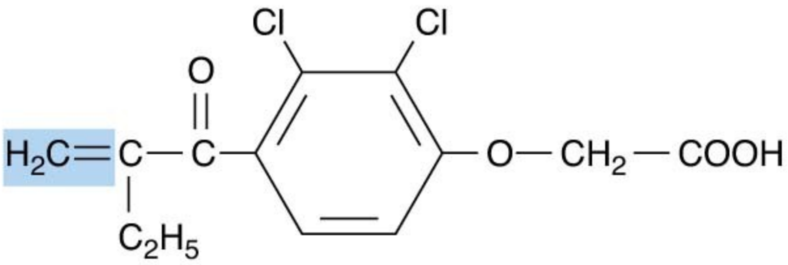
p .258. fig15-7

p259.tab15-4

Figure 15–7.



Furosemide



Ethacrynic acid

FIGURE 15–7 Two loop diuretics. The shaded methylene group on ethacrynic acid is reactive and may combine with free sulfhydryl groups.

Table 15-4.

TABLE 15–4 Typical dosages of loop diuretics.

Drug	Total Daily Oral Dose[1]
Bumetanide	0.5–2 mg
Ethacrynic acid	50–200 mg
Furosemide	20–80 mg
Torsemide	5–20 mg

[1]As single dose or in two divided doses.

二、 Loop Diuretics : (Furosemide , Lasix)

2.clinical Indications

· 臨床上使用於 acute pulmonary edema

A. Hyperkalemia :

· 因 loop diuretics 會促進 k+ 排泄

B. Acute Renal Failure :

· 因 loop diuretics 會促進尿液的流速及 k+ 排泄 .

∴可治療 acute renal failure

C.Anion overdose

· 當 bromide,fluoride,iodide 等陰離子在 TAL 被吸收過量時

•可使用 loop diuretic 治療之並給予 saline solution

→代替 Na+ 在尿液流失 , 即提供 Cl-, 且避免細胞外液被 depletion

3.Toxicity :

A.Hypolcalemic metabolic alkalosis

·loop diuretics 抑制 salt 在 TAL 再吸收

→增加 salt 及水輸送在及尿管→利尿

→導致集尿管 k+ and H+ 分泌

→引起 hypokalemic metabolic alkalosis

B.Ororoxicity 聽力毒佳

·ototxicity 常發生於腎功能低下者

•或併用 ototoxic agent (amino glycoside 抗生素)

C.Hyperuricemia 高尿酸血症

•主要是在近端腎小管再吸收 uric acid 所引起

·loop diuretics → mahnesium detletion

E.Allergic and other Reactions

· 皮膚紅疹，嚴重脫水

4.Contraindications :

· 對於 hepatic cirrhosis , renal failure

使用利尿劑是危險的

三 .Thiazides (Trichlormethiaz , Diurese)

1. 藥理作用

·Thiazides 抑制遠端區細腎小管 (distal convoluted tubule)(DCT) 上皮細胞對 Nacl 之再吸收

(∵ 由於阻斷 Na^{+}/Cl^{-} tran sporter NCC)

·Thiazides 在近端腎小管可能有輕微 natriuresis ?

·Thiazides 促進 Ca^{+} 再吸收 (降低尿鈣 , 使用於腎結石治療)

p.260Fig15-8

2.Clinical Indications :

(1)Hypertension

(2)Heart failure

(3)Nephrolithiasis due to idiopathic hypercalciuria

(自發性高鈣尿性腎結石)

(4)Nephrogenic diabetes insipidus

(腎性尿崩症)

p.260 Tab15-5

Figure 15–8.

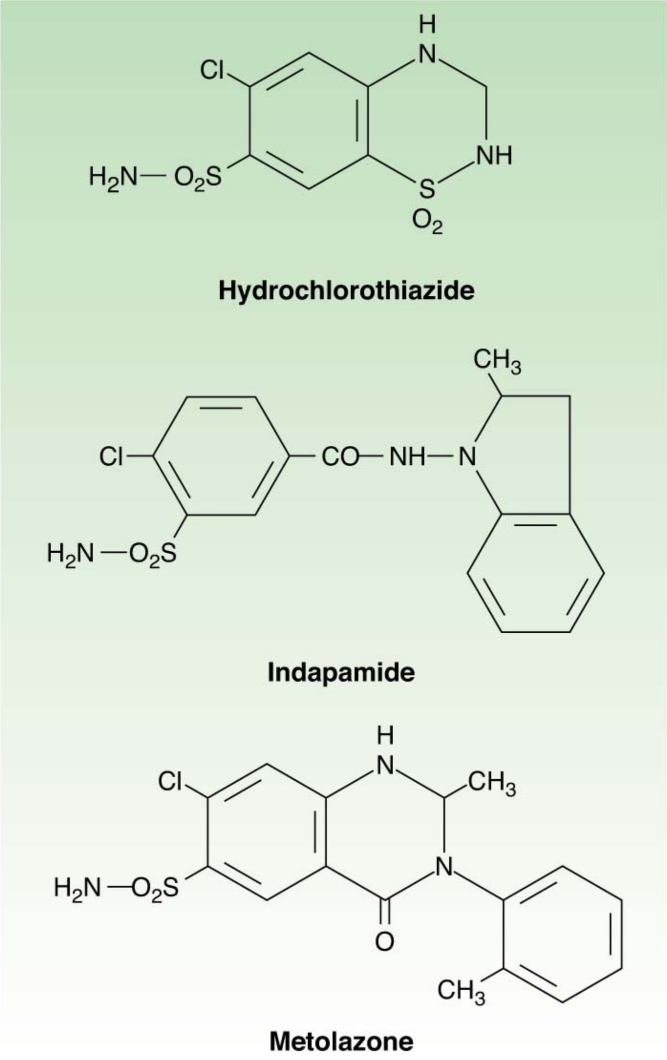


FIGURE 15–8 Hydrochlorothiazide and related agents.

Table 15-5.

TABLE 15–5 Thiazides and related diuretics.

Drug	Total Daily Oral Dose	Frequency of Administration
Bendroflumethiazide	2.5–10 mg	Single dose
Chlorothiazide	0.5–2 g	Two divided doses
Chlorthalidone[1]	25–50 mg	Single dose
Hydrochlorothiazide	25–100 mg	Single dose
Hydroflumethiazide	12.5–50 mg	Two divided doses
Indapamide[1]	2.5–10 mg	Single dose
Methyclothiazide	2.5–10 mg	Single dose
Metolazone[1]	2.5–10 mg	Single dose
Polythiazide	1–4 mg	Single dose
Quinethazone[1]	25–100 mg	Single dose
Trichlormethiazide	1–4 mg	Single dose

[1]Not a thiazide but a sulfonamide qualitatively similar to the thiazides.

三 .Thiazides (Trichlormethiaz , Diurese)

A.Hypokalemic Metabolic

Alkalosis and Hyperuricemia

低血鉀性代謝性鹼性中毒及高尿酸血症與 loop diuretics 相同。

B.Impaired carbohydrate tolerance

- 會產生 hyperglycemia (DM 病人)

C.Hyperlipidemia

- 會增加 total serum cholesterol 及 LDL 5-15%

D.Hyponatremia .

- 低血鈉是 thiazides 之重要副作用

E.Allergic Reactions

· 癌重的過敏反應很罕見

但有 hemolytic anemia (溶血性貧血)

thrombocytopenia (血小板減少症)

acute necrotizing pancreatitis(急性患死胰臟炎)

F.Other Toxicities

·wealsness ，fatigability , impotence

4.Contraindications :

對於 hepatic cirrosis , renal failure , heart fawlure 使用利尿劑是危險的

四 .Potassium-Sparing Diuretics

(Spironolactone , Aldactone) (Amiloride)

1. 藥理作用

•本類藥物結抗 aldosterone 在遠端腎小管及腎皮質集尿管的作用 .

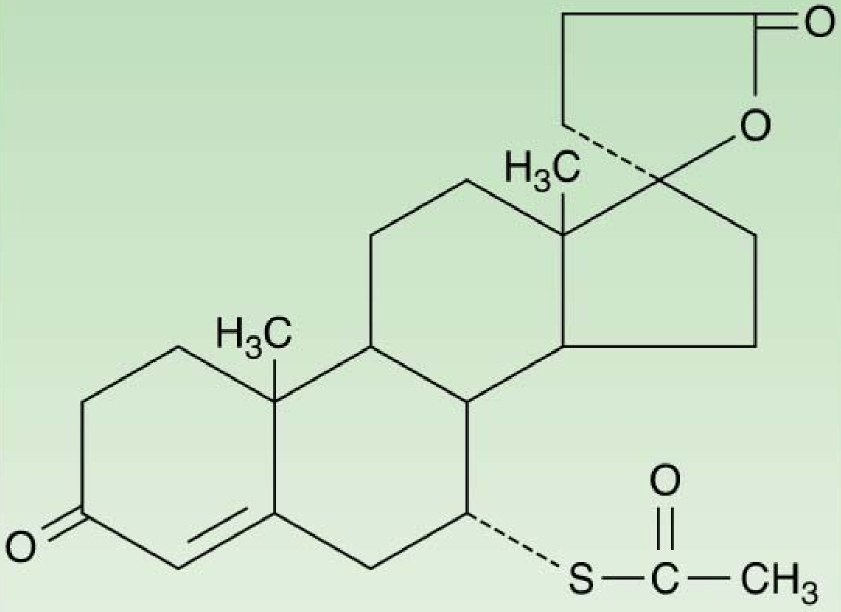
· 直接結抗 mineralocrticoid receptor (spironolactone)

•在 cortical collecting tubule (CCT) 直接抑制 Na+ 流入 (Amiloride , Triamterene , Dyrenium)

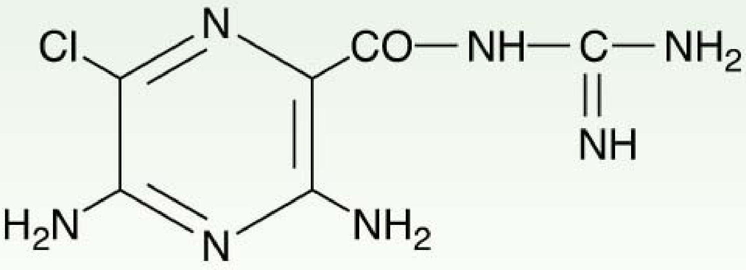
(因 aldosterone 在 CCT 是 Na^+ 吸收 , K^+ 排出)

P261.FIG15-9

Figure 15–9.



Spironolactone



Amiloride

FIGURE 15–9 Potassium-sparing diuretics.

2.Clinical Indications

· 用於 mineralocrticoid excess

即 hyperaldosteronism (aldosteronism)

· 使用於利尿高血壓 ,CHF, 婦女多毛症

·amiloride 可使用於 Li^+ 引起之多尿症

3.Toxicity

A.Hyperkalemia

B.Hyperchloremic Metabloic Acidosis

C.Gynecomastia : 男性女乳 (胸部擴大)

·Gynecomastia , impotence , benign prostatic hyperplasia 良性攝護腺增生。

D.Acute Renal Failure

E.Kidney stone

4.Contraindications

· 會產生嚴重性，甚至死亡之 hyperkalemia 。

五、 Agents that alter water excretion :

(一)Osmtic Diuretics (Mannitol)

1. 藥理作用 :

•在近端腎小管及 Henle's loop 下降枝

→水分可自由滲透

→而 mannitol 不會被輸送 (再吸收) 導致水分保留在此部位

→而促進排水作用 (water diuresis)

· ∴mannitol 可降低升高的腦壓促進腎毒素的排除

· mannitol 不會被 G-I 吸收

主要由腎絲球過濾 (不會再吸收)

∴藥注射， 30-60min 由腎絲球過濾排除。

· mannitol 與尿量同時排泄→水分排泄，

但 natriuresis (利納尿) 的程度小於 water diuresis(利水) 程度。

→∴導致 hypernatiemia

2.Clinical Indication :

A. 增加尿量 (increase of urine volume)

·對於腎血流量不值，或對一般利尿劑無反應時，可使用本品。

B. 腦壓及眼壓的降低

(Reduction of intracranial and intraocular pressure)

·mannitol 可以減少細胞內水分

•可用於神經症狀，可降低腦壓，及眼可手術降低眼壓。

·1-2g/kg mannital I.V. 腦內壓存在 60-90 分內下降。

3.Toxiaty

A. 細胞外容積擴張

Extracellular Volume expansion :

·mannitol 很快分部在細胞外，

→並自細胞內抽出在細胞外

→會導致 hyart failure，肺積水 ，頭痛 ，噁心，嘔吐。

B. 脫水，高血鉀及高血鈉症 :

•使用過多 mannitol，未補充足夠水分

→可能導致嚴重脫水 (hyperatremia)

→細胞內 k+↑(hyperkalemia)

(二) Antidiuretic harmone

1.ADH agonist

·Vasopressin 及 desmopressin (antidiuretic hormone , ADH)

經由 ADH 在腎臟增加水的再吸收

→而長期控制血壓

·ADH 是一種 nonapeptide 帶有 6 個 amino-acid ring 及 3 個 amino-acid side chain 所組成

p.657 fig 37-5

·vasopressin 及 desmopressin

是治療腦下垂體尿崩症 (central diabetes insipidus)

·vasopressin G-proein 結合 receptor 有 :

V1a receptor : 是 vasopressin 產生 vasoconstriction 作用

V1b receptor : 是增加由腦下垂體 corticotropes 釋放 ACTH 作用

V2 receptor : 是 vasopressin 產生抗利尿作用

(二) Antidiuretic harmone

·V1a 是由於活化 phospholipase c

→形成 inositol tripholipase c

→增加細胞內 Ca^{++} 濃度

·V2 是活化 adenylyl cyclase

∴V1 vasoconstriction agonist 合成藥 :Terlipressin

→治療血管擴張休克 (敗血症休克)

V2 antidiuretic analog :Ddavp(1-deamino 〔D-Arg^8〕) arginine vasopressin

Dvdavp(1-deamino 〔val^4-D-Arg^8〕 arginine vasopressin

→治療中樞性尿崩症 central diabetes insipidus

2.Antidiuretic hormone (ADH) antagonist

·V1a receptor antagonist :

→relcovaptan 治療高血壓 , heart failure (研究中)

·V1a and V2 antagonist

→conivaptan (YM087) 研究中

六 .Diuretic Combinations

1.Loop agents and thiazides :

·Thiazides 在近短腎小管可能有 mild natriuresis ?

·Loop diuretics 半衰期短只有 2-6hr.

·再粗上行之及遠端腎小管阻斷 Nacl 及水之再吸收→加強利尿

∴TAL (thick ascending limb) 加 DCT (distal convoluted tubule)

注意 :k+ 流失嚴重，應注射 k+ 補充

2.Potassium-sparing diuretics and loop agents or thiazides

·Loop agent 加 thiazides → 雖然可用限制 Nacl 攝取，及補充 Kcl → 但無效時→可給予 potassium-sparing diuretics

注意 : 對於 renal insufficiency 病人有使用

ACE inhibitor 治療時，不能併用

potassium sparing diuretics 因會發生嚴重，甚至死亡之 hyperkalemia

七 .Clinical pharmacology of diuretics

- 利尿劑對於 urinary eledrolufe excretion 在 p.253 tab15-1
- 臨床藥理如下 :

(一). 水腫 Edematous states

- 利尿劑使用在降低週邊及肺水腫 (當心腎或血管疾病，使血液輸送至腎臟減少而引起→水腫)
- 小心使用利尿劑可移動組之間的水腫體液而不會明顯降低血流量。

1. 充血性心衰竭 Heart failure

· 使用 loop diuretics 或併用 thiazides

Modern pharmacology p.346 fig24-1

2. 腎臟病及腎衰竭 Kidney disease and renal failure

•不能使用 Acetazolamide (Diamox，會發生 metabolic acidosis)

也不能使用 loop diuretic (會發生 hyperkalemia)

3. 肝硬化 Hepatic cirrhosis

· 肺疾病常因肝門靜脈壓 (portal hydrostatic pressure)↑ 上升，與血漿腫脹壓 (plasma oncotic pressure)↓ →引起水腫 (edema) 及腹水 (ascites) 使用利尿劑是有用的

- 但過度使用利尿劑會產生

→depletion of intravascular volume

→hypokalemia

→metabolic alkalosis

- 肝腎症候群　hepato renal syndrome

  肝腦病變　hepatic emcephalopathy

  是肝硬化病人過度使用利尿劑的不幸後果。

表 1　肝腎症候群的臨床診斷條件 (1996 年國際腹水協會制定)

◆ 主要條件

急慢性肝疾病合併進行性肝衰竭及肝門靜脈高壓症

低肌酸酐廓清率 : 血清肌酸酐 >1.5 mg /dL(133 μmol/L) , 或 24 小時肌酸酐廓清率 <40mL/min

無循環性休克、細菌性感染或正使用腎毒性藥物

無消化道或腎性體液喪失

使用利尿劑以及灌注 1.5 公升的等張輸液後仍無法改善腎功能者

每天尿蛋白小於 0.5 公克

經由超音波掃描檢查未能發現實質性腎疾病或阻塞性腎病變

表 1　肝腎症候群的臨床診斷條件 (1996 年國際腹水協會制定)

◆ 附加條件

尿液每天小於 0.5 公升

尿液鈉離子小於 10mmol/L

尿滲透壓大於血液紅血球平均小於 50 個

血清鈉離子濃度小於 130mmol/L

■ 肝腦病變　--- 臨床表徵

肝性腦病變的臨床症狀是漸行性的緩慢發生，首先以輕微意識混亂、精神運動功能減低來表現，嚴重者會嗜睡、木僵、昏迷。臨床上肝性腦病變分為四期，(1) 第一期 : 輕為意識混亂、焦慮、注意力不集中 ;(2) 第二期 : 嗜睡、混亂、人格行為改變、昏睡但仍可被喚醒 ;(4) 第四期 : 昏迷，對疼痛刺激無反應。

4. 自發性水腫 : Idiopathic edema

· 只發生於婦女 . 病態生理學仍未知

•會有起伏的納滯留及水腫

•間歇性使用利尿劑有幫助但應當限制 salt

(二) 非水腫生狀態 : Nonedematous states

1. 高血壓　Hypertension　:

·thiazide 及　mild vasodilator 可用於治療 essential hyoertension

·loop diuretics　使用於　renal insufficiency　或　heart failure

· 限制　Na^+ intake (60-100 mEq/d)

2. 腎結石　Nephrolithasis:

· 腎結石的病人顯示腎臟漏出鈣

→而引起高鈣尿

•腎結石含有磷酸鈣或草酸鈣

•用 thiazide （促進在遠端細小管鈣再吸收）

→降低尿鈣濃度 .

•也要限 salt, 因過多的 salt 會抵消 thiazide 的低鈣作用

3. 高血鈣　Hypercalcemia:

·loopdiuretics 有抑制鈣再吸收→ (即促進鈣排排尿中 Ca^{++} diuresis)

·infuse normal saline and furosemide (80-120 mg)

4. 尿崩症　Diabetes insipidus

·Diabetes insipid 有二種

(1) ADH 製造缺乏 (neurogenic or central diabetes insipidus)

(2) 對 ADH 無反應　(nephrogenic diabetes insipidus)

·ADH(vasopressin) 或其　analogs (dvDAVP) 僅可用於中樞性尿崩症 .

•但 thiazides 可用於兩者尿崩症之多尿 polyuria ,　多渴　poludipsia .

· 因 thiazides 可經由 plasma volume reduction .

→隨著 GFR rate 下降↓

→促進近端 Nacl 及水份的再吸收

→減少液體輸送至稀釋段

→因此降低稀釋尿液 dilute urine 的最大容量　maximum volume

4. 尿崩症　Diabetes insipidus

- 又 Lithium (Li^+) 用於 manic-depressive disorer

  →會引起 nephrogenic diabetes insipidus

  →可使用 thiazides 治療之

- 但要小心 ,diuretics 會降低腎清除 Li^+

  →而提升血漿中 Li^+ 濃度

  →引起中毒

  又可使用 amiloride (potassium-sparing diuretics) 治療　Lithium-induced polyuria

  (因　amiloride 阻斷 Li^+ 進入集尿管細胞 , 多於阻斷 Na^+ 進入集尿管細胞)